

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

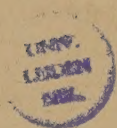
Diuretikainduzierte intrauterine
Harnleiterveränderungen bei Rattenfoeten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Wolfgang Simon
aus Duisburg

Mainz 1983



Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Diuretikainduzierte intrauterine
Harnleiterveränderungen bei Rattenfoeten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Wolfgang Simon
aus Duisburg

Mainz 1983

Dekan: Professor Dr. Dr. Ketterl

1. Gutachter: Professor Dr. Hutschenreiter

2. Gutachter: Professor Dr. Jacobi

Tag der mündlichen Prüfung: 12. DEZ. 1983

Inhaltsverzeichnis

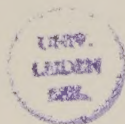
Seite

A. Einleitung	1
B. Fragestellung	2
C. Experimenteller Teil	
1. Diuretikum	3
2. Versuchstiere	3
3. Histologische Technik	5
4. Auswertung der histologischen Schnitte	5
5. Meßfehler	8
D. Ergebnisse	
1. Muttertiere und Foeten	9
2. Retroperitonealblöcke und histologische Schnitte	10
3. Morphometrie	15
4. Tabellen der Meßwerte	21
5. Gesamtergebnis	29
E. Diskussion	30
F. Zusammenfassung	32
G. Literaturverzeichnis	33
H. Lebenslauf	37

A. Einleitung

Die Ätiologie des Megaureters als Form der angeborenen kindlichen Harnwegsmißbildungen ist nicht sicher geklärt. Man unterscheidet den primären und den sekundären Megaureter. Der primäre Megaureter ist definiert als angeborene Harnleiterdilatation mit oder auch ohne vesikoureteralen Reflux. Es liegt keine infravesikale Harnabflußbehinderung vor. Ein sekundärer Megaureter liegt vor, wenn die Harnleiterdilatation (dann oft beiderseits) mit einer infravesikalen Abflußstörung kombiniert ist. (29)

Als Ursache des Megaureters werden diskutiert: Stenose, Atresie oder Klappe des terminalen Ureters (8, 9, 10, 11, 12, 21, 27); eine fehlerhafte oder fehlende Innervation der Ureterwandmuskulatur analog dem Morbus Hirschsprung des Dickdarms (4, 5, 30) und ein vesikoureteraler Reflux (15, 16). Erwähnt sei auch das Prune Belly Syndrom, eine Kombination des angeborenen Megaureters mit Kryptorchismus und Bauchdeckenmuskulaturdefekten (37). Die beim Diabetes insipidus als Vasopressinmangeldiabetes auftretenden hohen Durchflußraten der Harnwege führen über Blasenhypertrophie und Obstruktion des intramuralen Ureters besonders häufig zu Megauretern (5, 6, 10, 13, 14, 22).



B. Fragestellung

In einer experimentellen Untersuchung soll geklärt werden, ob ein intrauteriner, durch Diuretika induzierter, erhöhter Urinflow bei Rattenfoeten zur Ureterdilatation und zu Ureterwandveränderungen führt, analog dem vermuteten Pathomechanismus beim Diabetes insipidus.

C. Experimenteller Teil

1. Diuretikum

Als Diuretikum wurde Piretanide, ein noch nicht im Handel befindliches Medikament der Hoechst AG (HOE 118) verwendet. Die chemische Bezeichnung lautet 4-Phenoxy-3-(1-Pyrrolidiny1)-5-Sulfamoylbenzoesäure. Es handelt sich um ein Saluretikum, das an der Henleschen Schleife durch Rückresorptionshemmung von Natrium wirkt (19). Piretanide gehört zu der Gruppe der kurzwirksamen Diuretika. Eine Stunde nach oraler Medikation tritt das Maximum der Wirkung ein, sie dauert insgesamt etwa 5-6 Stunden. Die Schwellendosis von Piretanide liegt bei 1-2 mg/kg Körpergewicht; die LD 50 liegt über 5 g/kg Körpergewicht.

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Wistar-Ratten verwendet. Es wurden zwei Gruppen, die Versuchsgruppe und die Kontrollgruppe, gebildet. Jede Gruppe bestand aus sechs durchschnittlich 190 g schweren weiblichen Ratten.

Vom 1. - 20. Schwangerschaftstag (Bestimmung des Schwangerschaftsbeginns durch Scheidenabstriche) wurde der Versuchsgruppe 50 mg Piretanide/kg Körpergewicht in 10 ml 2 %-igem Stärkeschleim/kg Körpergewicht oral gegeben. Der Kontroll-

gruppe wurde 10 ml 2%-iger Stärkeschleim/kg Körpergewicht verabreicht. Als Futter wurde beiden Gruppen Altromin 1314 und Wasser ad libitum gegeben (Tab. 1).

Tab. 1

	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl der Muttertiere	6	6
Medikation der Muttertiere vom 1. - 20. Schwangerschaftstag	Piretanide 50 mg/ kg Körpergewicht in Stärkeschleim	Stärkeschleim
Zahl der untersuchten Foeten	22	24
Zahl der untersuchten Ureteren	44	48
Zahl der ausgewerteten histologischen Schnitte	411	453

Am 21. Schwangerschaftstag wurden die Ratten durch Kopfschlag und Ausbluten getötet. Die Foeten wurden durch Sectio entnommen. Sie wurden gewogen und in 4%-iger gepufferter Formalinlösung fixiert. Zur besseren Durchfixierung war vorher das Abdomen eröffnet worden. Anschließend wurden die Foeten unter einer Leuchtlupe so präpariert, daß die Nieren mit Nebennieren, die Harnleiter und die Harnblase freilagen.

3. Histologische Technik

Diese retroperitonealen Blöcke mit Nieren, Harnleiter und Blase wurden in Paraffin eingebettet und auf einem Schlittenmikrotom geschnitten. In Abständen von 200 μ wurden Schnitte von 5 μ Dicke hergestellt. Nach Aufbringen der Schnitte auf Objektträger wurden sie entparaffiniert und nach Masson-Goldner gefärbt. Es kamen nur Schnitte zur Auswertung, bei denen nicht die Nieren und die Harnblase angeschnitten waren.

4. Auswertung der histologischen Schnitte

Folgende Meßgrößen wurden an den histologischen Schnitten ermittelt:

- a) Querschnittfläche des gesamten Ureters in mm^2
- b) Querschnittfläche des Ureterlumens in mm^2
- c) " Feldgröße " in mm^2 entsprechend der Ureterwanddicke
- d) Anzahl der Zellkerne pro mm^2 Ureterwand

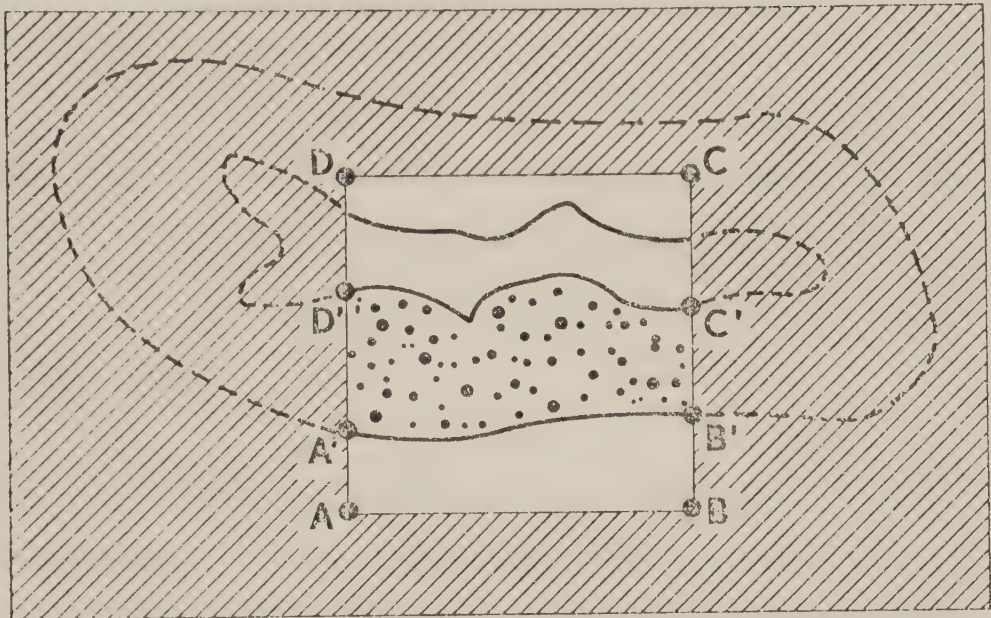
Die Messungen wurden durchgeführt mit einem Zeiss Standardmikroskop mit Zeichentubus und dem Gerät MOP / AM 01 der Firma Kontron Meßgeräte, München. Ein über ein Auswertetablett (Standardtablett 28 x 28 cm) bewegter Abtaster mit Fadenkreuz und Leuchtdiode wurde über den Zeichentubus auf den histologischen Schnitt projiziert. Das Prinzip der Flächenmessung ist die Zählung von

Durchstoßpunkten vorgegebener Testlinien mit einem willkürlichen Flächenrand (23). Der Fadenkreuzabtaster wurde entlang der inneren Ureterepithelgrenze und entlang der Grenze zwischen Tunica muscularis und Adventitia geführt. Durch diese Versuchsanordnung wurden die Meßgrößen a) = Querschnittfläche des gesamten Ureters und b) = Querschnittfläche des Ureterlumens ermittelt.

Die Einführung der Meßgröße c) = " Feldgröße " war notwendig, um den Arbeitsaufwand zur Ermittlung der Meßgröße d) = Anzahl der Zellkerne pro mm^2 Ureterwand zu reduzieren, ohne einen zu großen Meßfehler zu riskieren.

Abb. 1

FELDGRÖSSE



Feldgröße A'-B'-C'-D' der Ureterwand in einem freien, quadratischen Gesichtsfeld A-B-C-D von 0,1 mm Kantenlänge

Unter der gegebenen Voraussetzung, daß der Krümmungsradius des Ureters innerhalb des Feldes nur gering schwankt, ist die Entfernung zwischen den Punkten A' und B' sowie zwischen D' und C' näherungsweise konstant. Durch die Messung der Feldgröße (A'D'C'D') erhält man gleichzeitig die Wandstärke A'D' bzw. B'C', da die Fläche A'B'C'D' bei A'B' und C'D' = konst. nur von den Entfernungen A'D' und B'C' abhängig ist. Die Zahl der Zellkerne im Ureterfeld

wurde halbautomatisch mit Hilfe eines optoelektrischen Stiftes ermittelt. Er wurde genauso wie der Fadenkreuzabtaster über den Zeichetubus auf den histologischen Schnitt projiziert.

Die Meßgrößen a)= Querschnittsfläche des gesamten Ureters und b)= Querschnittsfläche des Ureterlumens wurden bei 250-facher Vergrößerung gemessen, c)= Feldgröße und d)= Anzahl der Zellkerne bei 400-facher Vergrößerung.

5. Meßfehler

Zur Abschätzung der Meßfehler bei der oben erläuterten Auswertung der histologischen Schnitte wurden die Variationskoeffizienten der Flächenmessung und der Zellzählung ermittelt. Es ergaben sich folgende Werte:

	Variationskoeffizient	n
Flächenmessung	3,9 %	10
Zellzählung	7,8 %	10

Dadurch, daß bei der Zellzählung nicht die gesamte Ureterquerschnittsfläche, sondern das oben beschriebene "Feld" ausgezählt worden war, ergab sich ein Fehler von 4,2 %.

D. Ergebnisse

1. Muttertiere und Foeten

Vergleicht man die Gewichtszunahme der Muttertiere während der Schwangerschaft, die Anzahl der Foeten je Muttertier, die Zahl der Totgeburten und das Gewicht der Foeten am Tag der Sectio, so ergeben sich folgende Werte für die Versuchsgruppe und die Kontrollgruppe (Mittelwerte + Standardabweichungen). (Tab. 2.)

Tab. 2

	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe
Gewichtszunahme der Muttertiere während der Schwangerschaft in Gramm	92 $\pm$ 14	102 $\pm$ 10
Foeten je Muttertier	11,8 $\pm$ 1,5	10,3 $\pm$ 0,8
Totgeburten	0/71 (0 %)	1/60 (1,7 %)
Gewicht der Foeten in Gramm	3,12 $\pm$ 0,29	3,38 $\pm$ 0,26

Es fiel auf, daß die Gewichtszunahme der Muttertiere der Versuchsgruppe unter der der Kontrollgruppe lag (ca. 10 %).

Die Anzahl der Foeten je Muttertier lag bei der Versuchsgruppe über der der Kontrollgruppe (14 %). Statistisch verwertbar waren diese Unterschiede jedoch wegen der zu geringen Tierzahl nicht.

2. Retroperitonealblöcke und histologische Schnitte

Bei der Freipräparation der fetalen Retroperitonealblöcke unter der Leuchtlupe fielen bei 4-facher Vergrößerung keine Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe auf. (Abb. 2 + 3)

Abb. 2

Versuchsgruppe



Abb. 3

Kontrollgruppe



Auch bei der Betrachtung der mikroskopischen Schnitte fielen bei verschiedenen Vergrößerungen (100-fach, 250-fach + 400-fach) keine Differenzen zwischen beiden Gruppen auf. (Abb. 4, 5, 6, 7, 8)

Abb. 4

Versuchsgruppe Vergrößerung 100-fach



Abb. 5

Versuchsgruppe Vergrößerung 400-fach

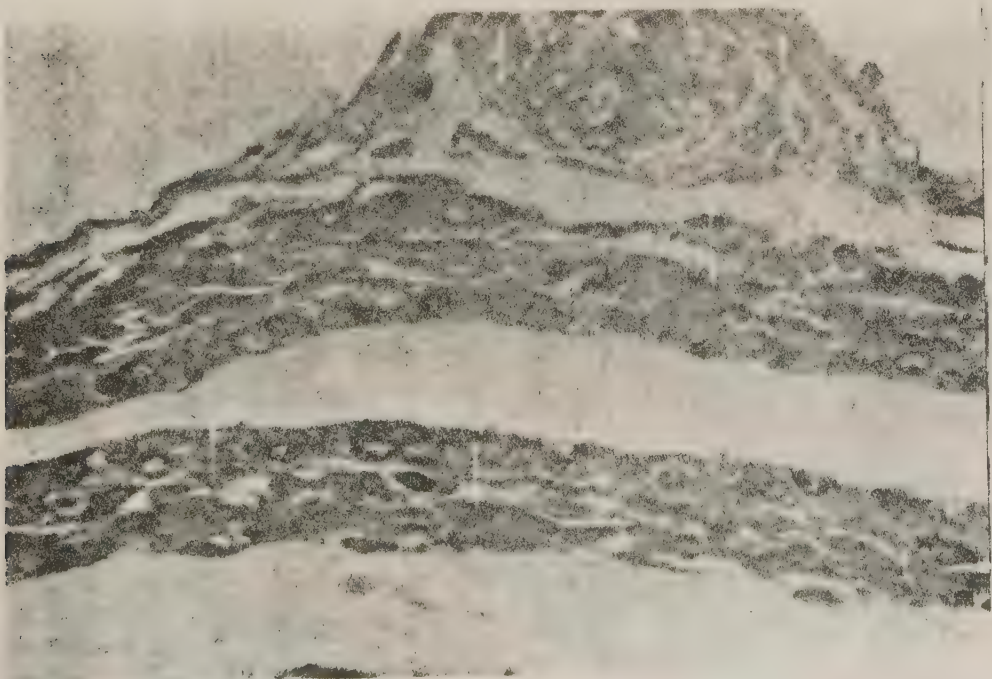


Abb. 6

Kontrollgruppe Vergrößerung 100-fach

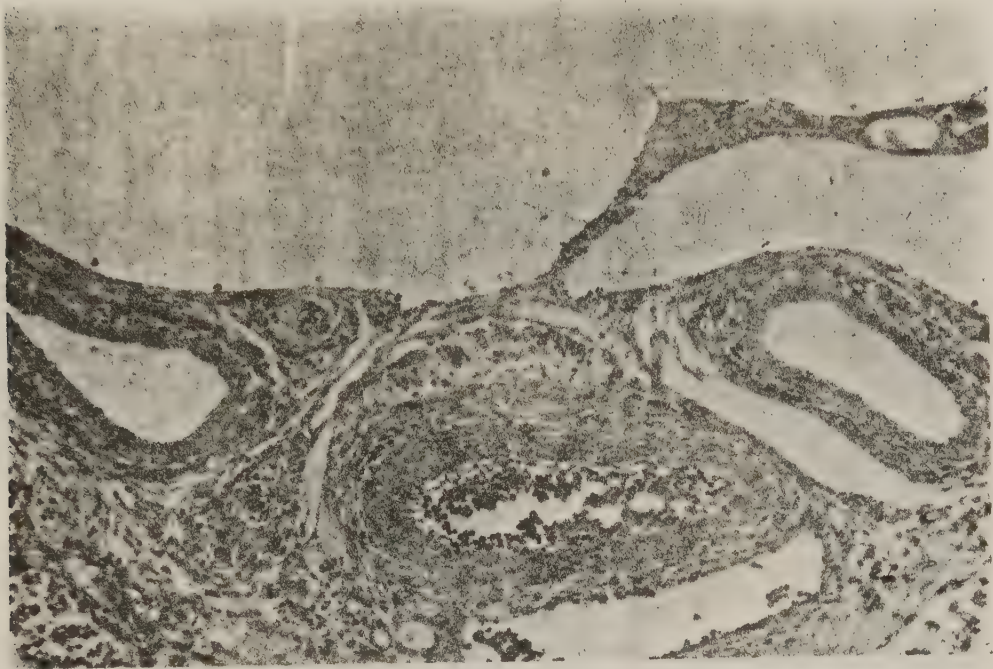


Abb. 7

Kontrollgruppe Vergrößerung 250-fach

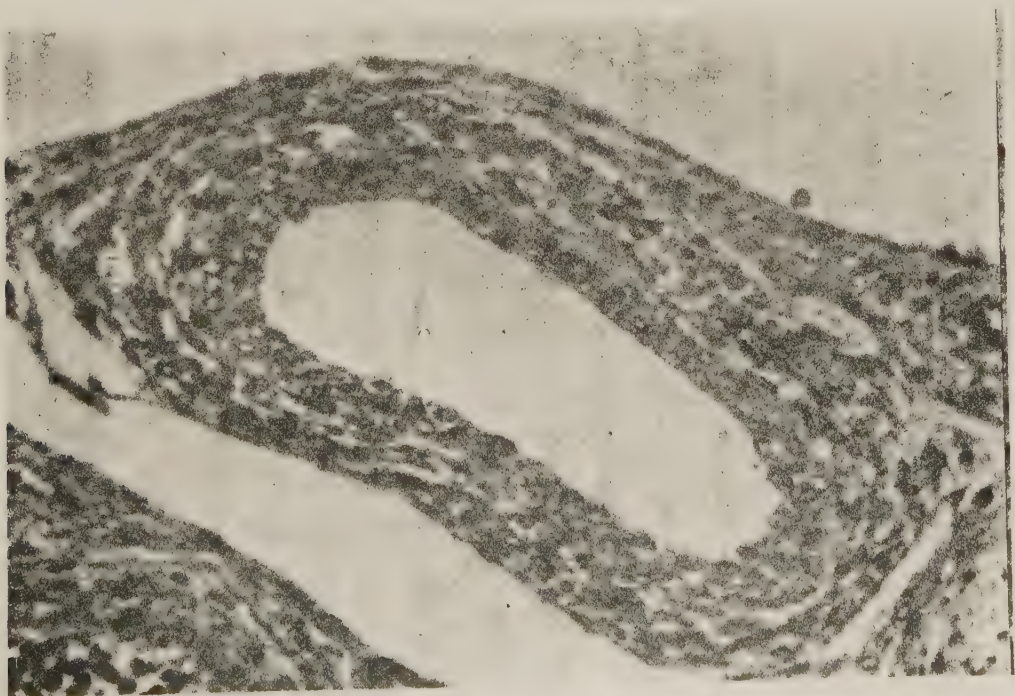
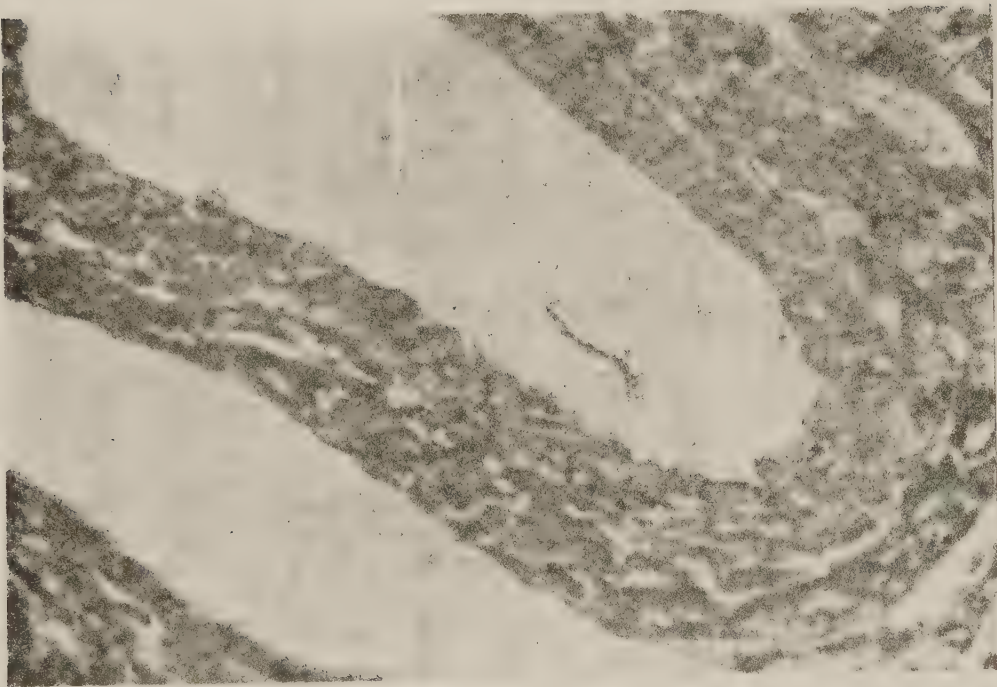


Abb. 8

Kontrollgruppe Vergrößerung 400-fach



3. Morphometrie

Die Querschnittsfläche des gesamten Ureters ($F_{\text{ges.}}$), die Querschnittsfläche des Ureterlumens (F_L), die Ureterwanddicke [Bestimmung über die Meßgröße "Feldgröße" (F_{Feld})] und die Kerndichte, definiert als Anzahl der Zellkerne pro mm^2 Ureterwand (K), wurden verglichen.

Die Mittelwerte der einzelnen Harnleiter wurden mit Hilfe des Rang-Summen-Testes nach Wilcoxon verglichen. (Tab. 3)

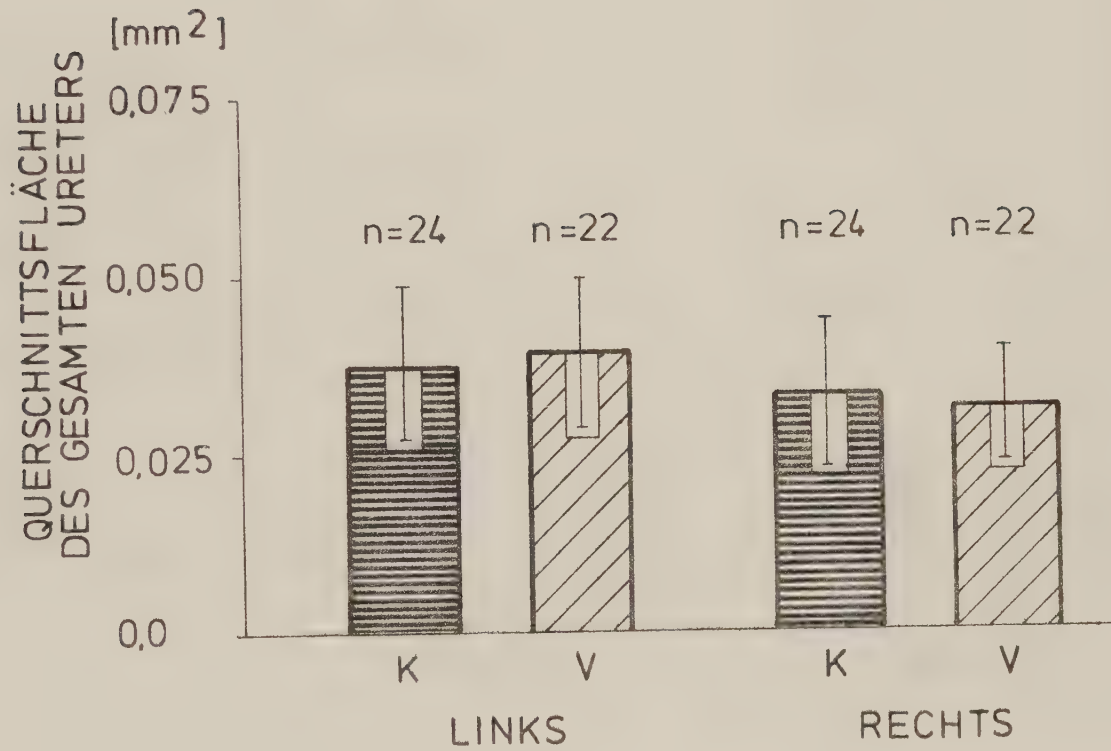
Statistisch signifikant erhöht war die Kerndichte der Ureterwand in der Versuchsgruppe. Sie lag links 15 % und rechts 9 % über der der Kontrollgruppe. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe bei dem Vergleich der Querschnittsfläche des gesamten Ureters, der Querschnittsfläche des Ureterlumens und der Feldgröße, entsprechend der Ureterwanddicke. Auffällig waren Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Ureter. Statistisch signifikant war die größere Querschnittsfläche des gesamten Ureters links in der Versuchsgruppe. Sie lag 27 % über der des rechten Ureters. Ebenso signifikant war die höhere Zellkernzahl links in der Versuchsgruppe, die 6 % über der des rechten Ureters lag.

Tab. 3: Mittelwerte der mittleren Meßgrößen: Querschnittsfläche des gesamten Ureters ($F_{\text{ges.}}$), Querschnittsfläche des Ureterlumens (F_L), Feldgröße (F_{Feld}) und Zellkernzahl pro mm^2 (K)

$\bar{x}$ = Mittelwert aller Ureteren einer Gruppe
 n = Anzahl der Ureteren
SD = Standardabweichung

		links	rechts	Vergleich links - rechts
$F_{\text{ges.}}$ (mm^2)	$\bar{x}$	0,0377	0,0322	$p > 0,05$
	Kontrolle n	24	24	
	SD	0,0112	0,0106	
	$\bar{x}$	0,0390	0,0306	$p < 0,05$
	Versuch n	22	22	
	SD	0,0105	0,0080	
	Kontrolle-Versuch	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
F_L (mm^2)	$\bar{x}$	0,0152	0,0131	$p > 0,05$
	Kontrolle n	24	24	
	SD	0,0095	0,0078	
	$\bar{x}$	0,0147	0,0098	$p > 0,05$
	Versuch n	22	22	
	SD	0,0079	0,0054	
	Kontrolle-Versuch	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
F_{Feld} (mm^2)	$\bar{x}$	0,0034	0,0033	$p > 0,05$
	Kontrolle n	24	24	
	SD	0,0007	0,0006	
	$\bar{x}$	0,0033	0,0036	$p > 0,05$
	Versuch n	22	22	
	SD	0,0007	0,0007	
	Kontrolle-Versuch	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
K (n/mm^2)	$\bar{x}$	12683	12562	$p > 0,05$
	Kontrolle n	24	24	
	SD	1860	1828	
	$\bar{x}$	14564	13677	$p < 0,001$
	Versuch n	22	22	
	SD	1214	1249	
	Kontrolle-Versuch	$p < 0,001$	$p < 0,025$	

Abb. 9



Die Abbildung 9 zeigt bei der Versuchsgruppe V keine Zunahme der Querschnittsfläche des gesamten Ureters im Vergleich zur Kontrollgruppe K.

Abb. 10

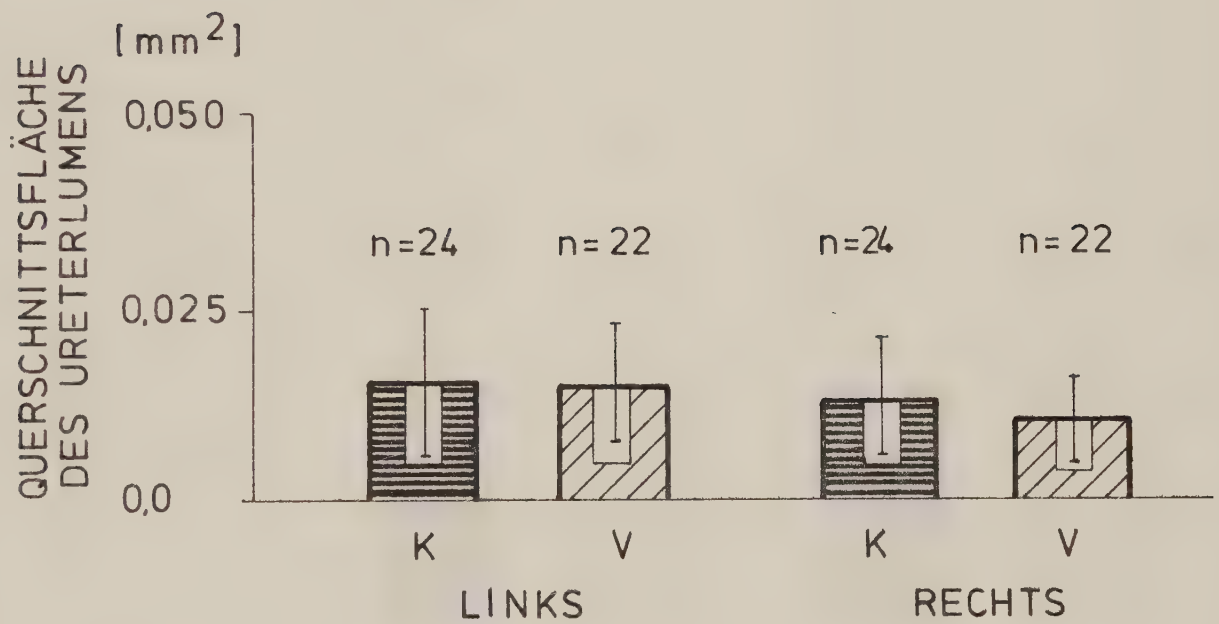


Abbildung 10 zeigt keine Zunahme der Querschnittsfläche des Ureterlumens nach Behandlung mit Piretanide.

Abb. 11

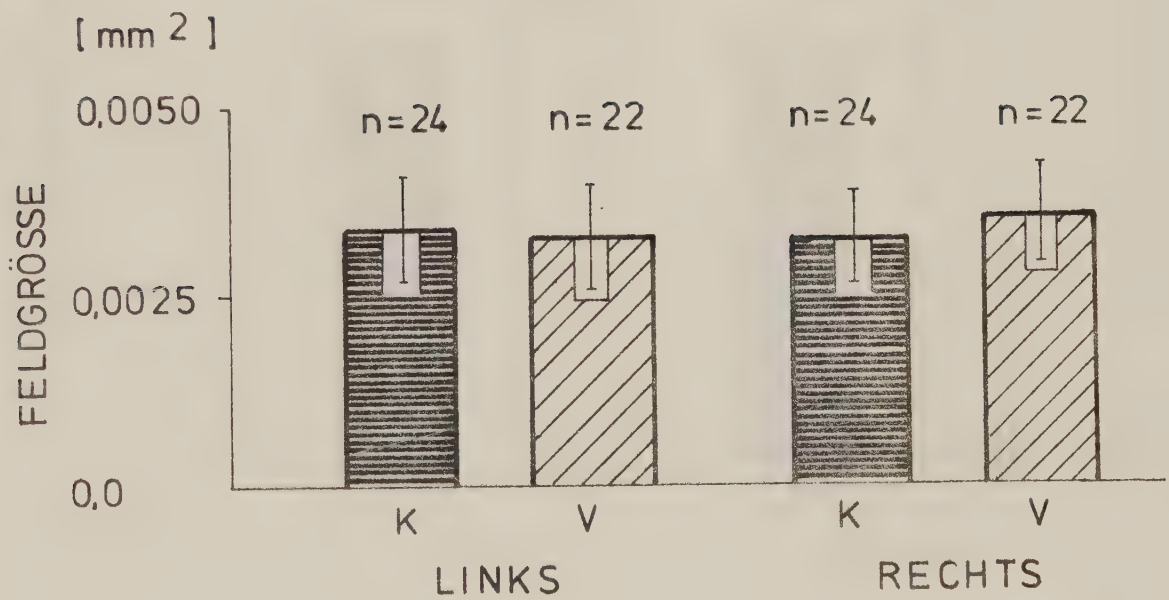
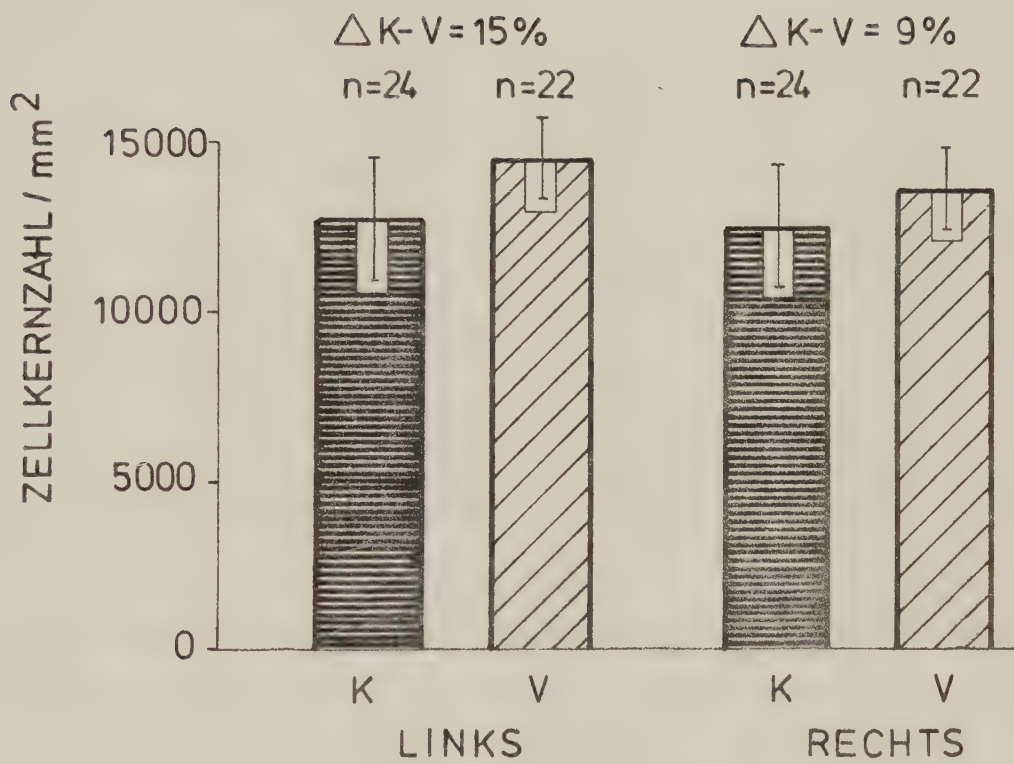


Abbildung 11 zeigt keinen Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe bei der Feldgröße, entsprechend der Ureterwanddicke.

Abb. 12



Diese Abbildung zeigt eine deutlich erhöhte Zellkerndichte der Versuchsgruppe nach Behandlung mit Piretanide.

4. Tabellen der Meßwerte

Tab. 4

Muttertiere vom 1. - 20. Tag unbehandelt
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Gesamtfläche des Ureterquerschnittes (mm²)

n = Anzahl der hist. Schnitte pro Ureter

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

KONTROLLE		LINKS		RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	10	0,0361	0,0155	10	0,0231	0,0073
1 - 2	10	0,0251	0,0027	10	0,0252	0,0053
1 - 3	10	0,0344	0,0064	10	0,0294	0,0064
2 - 1	10	0,0353	0,0114	10	0,0248	0,0072
2 - 2	10	0,0335	0,0098	9	0,0343	0,0062
3 - 1	9	0,0427	0,0221	9	0,0445	0,0107
3 - 2	10	0,0466	0,0062	10	0,0454	0,0174
4 - 1	10	0,0341	0,0060	10	0,0260	0,0034
4 - 2	10	0,0279	0,0048	10	0,0360	0,0062
6 - 1	10	0,0401	0,0224	10	0,0499	0,0119
6 - 2	9	0,0578	0,0205	9	0,0233	0,0071
7 - 1	10	0,0328	0,0113	10	0,0211	0,0049
7 - 2	9	0,0199	0,0026	9	0,0155	0,0029
n	13			13		
$\bar{x}$	9,8	0,0359	0,0109	9,7	0,0306	0,0075
SD	0,4	0,0096	0,0071	0,5	0,0106	0,0039
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	9	0,0368	0,0054	7	0,0419	0,0076
2 - 1	10	0,0307	0,0093	10	0,0183	0,0036
2 - 2	9	0,0536	0,0224	10	0,0340	0,0072
3 - 1	8	0,0657	0,0083	7	0,0549	0,0123
3 - 2	10	0,0489	0,0072	10	0,0482	0,0084
4 - 1	10	0,0413	0,0053	10	0,0276	0,0083
4 - 2	3	0,0216	0,0023	10	0,0306	0,0029
6 - 1	10	0,0416	0,0090	9	0,0279	0,0056
6 - 2	9	0,0411	0,0160	10	0,0238	0,0044
7 - 1	9	0,0243	0,0023	10	0,0371	0,0052
7 - 2	10	0,0327	0,0129	10	0,0312	0,0094
n	11			11		
$\bar{x}$	8,8	0,0399	0,0091	9,4	0,0341	0,0068
SD	2,0	0,0129	0,0060	1,2	0,0108	0,0028

Tab. 5

Muttertiere vom 1. - 20. Tag behandelt
Piretanide 50 mg/kg Körpergewicht p.o.
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Gesamtfläche des Ureterquerschnittes (mm^2)

n = Anzahl d. hist. Schnitte pro Ureter

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

VERSUCH	LINKS			RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	10	0,0325	0,0046	10	0,0259	0,0090
11 - 2	10	0,0297	0,0105	9	0,0193	0,0061
12 - 1	10	0,0374	0,0138	9	0,0386	0,0104
12 - 2	10	0,0427	0,0128	10	0,0279	0,0037
12 - 3	9	0,0287	0,0186	8	0,0246	0,0106
13 - 1	10	0,0295	0,0029	10	0,0293	0,0108
13 - 2	10	0,0438	0,0108	10	0,0350	0,0129
14 - 1	9	0,0593	0,0041	10	0,0268	0,0028
14 - 2	10	0,0285	0,0045	9	0,0292	0,0094
15 - 1	7	0,0279	0,0097	9	0,0290	0,0062
15 - 2	10	0,0450	0,0063	9	0,0170	0,0023
16 - 1	8	0,0246	0,0026	9	0,0209	0,0055
16 - 2	10	0,0403	0,0165	10	0,0166	0,0045
n	13			13		
$\bar{x}$	9,5	0,0361	0,0091	9,4	0,0262	0,0072
SD	1,0	0,0098	0,0053	0,7	0,0066	0,0035
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	7	0,0530	0,0111	9	0,0411	0,0121
11 - 2	8	0,0539	0,0188	10	0,0401	0,0121
13 - 1	10	0,0462	0,0078	9	0,0339	0,0426
13 - 2	10	0,0541	0,0177	10	0,0350	0,0106
14 - 1	9	0,0387	0,0120	9	0,0320	0,0060
14 - 2	9	0,0420	0,0073	10	0,0383	0,0062
15 - 1	10	0,0226	0,0015	8	0,0355	0,0141
15 - 2	9	0,0456	0,0095	10	0,0465	0,0066
16 - 1	10	0,0312	0,0070	9	0,0314	0,0078
n	9			9		
$\bar{x}$	9,1	0,0430	0,0103	9,3	0,0371	0,0130
SD	1,1	0,0108	0,0054	0,7	0,0049	0,0115

Tab. 6

Muttertiere vom 1. - 20. Tag unbehandelt
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Querschnittsfläche des Ureterlumens (mm^2)
n = Anzahl d. hist. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung

KONTROLLE				LINKS			RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	10	0,0077	0,0054	10	0,0065	0,0042			
1 - 2	10	0,0067	0,0039	10	0,0074	0,0021			
1 - 3	10	0,0115	0,0047	10	0,0100	0,0025			
2 - 1	10	0,0166	0,0091	10	0,0098	0,0046			
2 - 2	10	0,0108	0,0054	9	0,0173	0,0057			
3 - 1	9	0,0193	0,0144	9	0,0226	0,0067			
3 - 2	10	0,0225	0,0047	10	0,0240	0,0115			
4 - 1	10	0,0130	0,0049	10	0,0048	0,0023			
4 - 2	10	0,0077	0,0042	10	0,0155	0,0053			
6 - 1	10	0,0178	0,0125	10	0,0268	0,0085			
6 - 2	9	0,0352	0,0153	9	0,0088	0,0045			
7 - 1	10	0,0071	0,0045	10	0,0043	0,0025			
7 - 2	9	0,0038	0,0021	9	0,0024	0,0013			
n	13			13					
$\bar{x}$	9,8	0,0138	0,0070	9,7	0,0123	0,0047			
SD	0,4	0,0085	0,0043	0,5	0,0081	0,0029			
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD			
1 - 1	9	0,0123	0,0029	7	0,0217	0,0079			
2 - 1	10	0,0098	0,0054	10	0,0042	0,0026			
2 - 2	9	0,0227	0,0141	10	0,0135	0,0064			
3 - 1	8	0,0415	0,0080	7	0,0298	0,0080			
3 - 2	10	0,0247	0,0057	10	0,0218	0,0053			
4 - 1	10	0,0165	0,0041	10	0,0068	0,0045			
4 - 2	3	0,0059	0,0016	10	0,0140	0,0020			
6 - 1	10	0,0209	0,0067	9	0,0119	0,0046			
6 - 2	9	0,0187	0,0114	10	0,0083	0,0036			
7 - 1	9	0,0042	0,0022	10	0,0132	0,0036			
7 - 2	10	0,0084	0,0048	10	0,0082	0,0039			
n	11			11					
$\bar{x}$	8,8	0,0169	0,0061	9,4	0,0139	0,0048			
SD	2,0	0,0107	0,0038	1,2	0,0077	0,0020			

Tab. 7

Muttertiere vom 1. - 20. Tag behandelt
Piretanide 50 mg/kg Körpergewicht p.o.
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Querschnittsfläche des Ureterlumens (mm²)

n = Anzahl d. hist. Schnitte pro Ureter

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

VERSUCH	LINKS			RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	10	0,0100	0,0035	10	0,0068	0,0050
11 - 2	10	0,0126	0,0070	9	0,0037	0,0028
12 - 1	10	0,0135	0,0069	9	0,0206	0,0076
12 - 2	10	0,0198	0,0084	10	0,0092	0,0022
12 - 3	9	0,0067	0,0102	8	0,0041	0,0026
13 - 1	10	0,0080	0,0022	10	0,0090	0,0074
13 - 2	10	0,0132	0,0039	10	0,0105	0,0057
14 - 1	9	0,0306	0,0060	10	0,0019	0,0005
14 - 2	10	0,0085	0,0020	9	0,0095	0,0053
15 - 1	7	0,0064	0,0034	9	0,0088	0,0028
15 - 2	10	0,0204	0,0027	9	0,0017	0,0003
16 - 1	8	0,0074	0,0031	9	0,0049	0,0027
16 - 2	10	0,0190	0,0096	10	0,0042	0,0024
n	13			13		
$\bar{x}$	9,5	0,0135	0,0053	9,4	0,0073	0,0036
SD	1,0	0,0072	0,0020	0,7	0,0050	0,0024
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	7	0,0254	0,0075	9	0,0118	0,0041
11 - 2	8	0,0265	0,0098	10	0,0168	0,0075
13 - 1	10	0,0148	0,0067	9	0,0078	0,0027
13 - 2	10	0,0307	0,0116	10	0,0154	0,0076
14 - 1	9	0,0078	0,0065	9	0,0114	0,0042
14 - 2	9	0,0106	0,0039	10	0,0160	0,0050
15 - 1	10	0,0067	0,0013	8	0,0153	0,0086
15 - 2	9	0,0165	0,0075	10	0,0179	0,0036
16 - 1	10	0,0081	0,0027	9	0,0074	0,0039
n	9			9		
$\bar{x}$	9,1	0,0164	0,0064	9,3	0,0133	0,0053
SD	1,1	0,0091	0,0033	0,7	0,0039	0,0021

Tab. 8

Muttertiere vom 1. - 20. Tag unbehandelt
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Feldgröße (mm²) Maß f. die Wanddicke,
n = Anzahl der hist. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung

KONTROLLE		LINKS		RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	10	0,0046	0,0008	10	0,0037	0,0006
1 - 2	10	0,0039	0,0012	10	0,0035	0,0010
1 - 3	10	0,0032	0,0004	10	0,0036	0,0009
2 - 1	10	0,0033	0,0004	10	0,0027	0,0007
2 - 2	10	0,0041	0,0010	9	0,0030	0,0004
3 - 1	9	0,0034	0,0002	9	0,0031	0,0003
3 - 2	10	0,0036	0,0005	10	0,0030	0,0003
4 - 1	10	0,0034	0,0003	10	0,0042	0,0008
4 - 2	10	0,0035	0,0008	10	0,0033	0,0005
6 - 1	10	0,0027	0,0007	10	0,0031	0,0007
6 - 2	9	0,0024	0,0002	9	0,0026	0,0006
7 - 1	10	0,0044	0,0008	10	0,0040	0,0006
7 - 2	9	0,0039	0,0003	9	0,0034	0,0002
n	13			13		
$\bar{x}$	9,8	0,0036	0,0006	9,7	0,0033	0,0006
SD	0,4	0,0006	0,0003	0,5	0,0005	0,0002
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	9	0,0031	0,0008	7	0,0028	0,0006
2 - 1	10	0,0036	0,0011	10	0,0031	0,0006
2 - 2	9	0,0032	0,0005	10	0,0034	0,0006
3 - 1	8	0,0024	0,0001	7	0,0024	0,0006
3 - 2	10	0,0028	0,0002	10	0,0035	0,0005
4 - 1	10	0,0033	0,0002	10	0,0041	0,0004
4 - 2	3	0,0035	0,0002	10	0,0033	0,0002
6 - 1	10	0,0019	0,0002	9	0,0023	0,0004
6 - 2	9	0,0028	0,0006	10	0,0030	0,0005
7 - 1	9	0,0044	0,0004	10	0,0041	0,0009
7 - 2	10	0,0041	0,0007	10	0,0042	0,0008
n	11			11		
$\bar{x}$	8,8	0,0032	0,0005	9,4	0,0033	0,0006
SD	2,0	0,0007	0,0003	1,2	0,0006	0,0002

Tab. 9

Muttertiere vom 1. - 20. Tag behandelt
Piretanide 50 mg/kg Körpergewicht p.o.
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Feldgröße (mm²) Maß f. die Wanddicke,
n = Anzahl der hist. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung

VERSUCH	LINKS			RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	10	0,0040	0,0006	10	0,0044	0,0008
11 - 2	10	0,0024	0,0003	9	0,0040	0,0005
12 - 1	10	0,0024	0,0003	9	0,0021	0,0002
12 - 2	10	0,0028	0,0006	10	0,0036	0,0005
12 - 3	9	0,0043	0,0006	8	0,0045	0,0017
13 - 1	10	0,0032	0,0003	10	0,0029	0,0007
13 - 2	10	0,0041	0,0005	10	0,0042	0,0010
14 - 1	9	0,0035	0,0006	10	0,0049	0,0006
14 - 2	10	0,0025	0,0002	9	0,0035	0,0002
15 - 1	7	0,0039	0,0004	9	0,0033	0,0011
15 - 2	10	0,0033	0,0005	9	0,0042	0,0003
16 - 1	8	0,0029	0,0004	9	0,0028	0,0006
16 - 2	10	0,0028	0,0007	10	0,0030	0,0005
n	13			13		
$\bar{x}$	9,5	0,0032	0,0005	9,4	0,0036	0,0007
SD	1,0	0,0007	0,0002	0,7	0,0008	0,0004
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	7	0,0030	0,0003	9	0,0040	0,0009
11 - 2	8	0,0027	0,0009	10	0,0032	0,0008
13 - 1	10	0,0042	0,0005	9	0,0044	0,0005
13 - 2	10	0,0025	0,0003	10	0,0029	0,0005
14 - 1	9	0,0048	0,0005	9	0,0035	0,0009
14 - 2	9	0,0038	0,0006	10	0,0038	0,0009
15 - 1	10	0,0030	0,0002	8	0,0026	0,0005
15 - 2	9	0,0028	0,0004	10	0,0031	0,0003
16 - 1	10	0,0042	0,0013	9	0,0041	0,0013
n	9			9		
$\bar{x}$	9,1	0,0035	0,0006	9,3	0,0035	0,0007
SD	1,1	0,0008	0,0003	0,7	0,0006	0,0003

Tab. 10

Muttertiere vom 1. - 20. Tag unbehandelt
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Zellkernzahl pro mm²

n = Anzahl der hist. Schnitte pro Ureter

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

KONTROLLE		LINKS		RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	10	12936	679	10	14536	861
1 - 2	10	12834	893	10	14348	806
1 - 3	10	14605	773	10	13990	798
2 - 1	10	12086	924	10	12337	843
2 - 2	10	9532	1046	9	8345	681
3 - 1	9	11890	779	9	11481	709
3 - 2	10	8313	559	10	10185	976
4 - 1	10	12160	666	10	12077	1425
4 - 2	10	12673	891	10	11464	1094
6 - 1	10	13530	1020	10	12965	818
6 - 2	9	13800	651	9	16006	1177
7 - 1	10	13624	1209	10	14127	1379
7 - 2	9	14254	860	9	14677	676
n	13			13		
$\bar{x}$	9,8	12480	842	9,7	12811	942
SD	0,4	1799	183	0,5	2109	253
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
1 - 1	9	10237	937	7	10868	1164
2 - 1	10	11039	809	10	12017	702
2 - 2	9	12391	648	10	9865	643
3 - 1	8	11609	644	7	11488	576
3 - 2	10	12921	360	10	11838	687
4 - 1	10	11783	854	10	11545	998
4 - 2	3	17352	860	10	13644	1540
6 - 1	10	14330	560	9	12943	922
6 - 2	9	14353	1185	10	15176	954
7 - 1	9	12489	1090	10	12023	1184
7 - 2	10	13672	669	10	13740	1152
n	11			11		
$\bar{x}$	8,8	12925	783	9,4	12286	957
SD	2,0	1961	239	1,2	1488	293

Tab. 11

Muttertiere vom 1. - 20. Tag behandelt
Piretanide 50 mg/kg Körpergewicht p.o.
Foeten vom 21. Tag

Meßgröße: Zellkernzahl pro mm²

n = Anzahl der hist. Schnitte pro Ureter

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

VERSUCH	LINKS			RECHTS		
männl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	10	12236	1368	10	11941	1149
11 - 2	10	16752	774	9	14676	1043
12 - 1	10	16121	534	9	16201	503
12 - 2	10	15403	862	10	12905	1037
12 - 3	9	14701	1295	8	13989	1311
13 - 1	10	14690	756	10	14109	778
13 - 2	10	13080	953	10	12892	1056
14 - 1	9	13429	1151	10	13897	1346
14 - 2	10	16822	838	9	14468	891
15 - 1	7	14351	757	9	12826	898
15 - 2	10	13249	768	9	12520	1116
16 - 1	8	14437	718	9	14052	422
16 - 2	10	14930	583	10	12385	525
n	13			13		
$\bar{x}$	9,5	14631	874	9,4	13605	928
SD	1,0	1409	255	0,7	1167	299
weibl.	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD
11 - 1	7	15030	428	9	13002	1451
11 - 2	8	13510	1116	10	13154	823
13 - 1	10	13254	502	9	12095	1203
13 - 2	10	15964	507	10	14842	783
14 - 1	9	15310	902	9	15028	568
14 - 2	9	14688	647	10	14577	995
15 - 1	10	14822	407	8	16211	1531
15 - 2	9	14126	665	10	12403	953
16 - 1	10	13607	1253	9	12661	1142
n	9			9		
$\bar{x}$	9,1	14479	714	9,3	13775	1050
SD	1,1	914	308	0,7	1424	315

5. Gesamtergebnis

Eine bei Ratten durch 50 mg Piretanide/kg Körpergewicht vom 1. - 20. Schwangerschaftstag ausgelöste verstärkte intrauterine Diurese führte bei den am 21. Schwangerschaftstag entnommenen Foeten weder zu einer Ureterdilatation noch zu einer Zunahme der Ureterwanddicke. Die Kerndichte der Ureterwand erhöht sich durch die Gabe von Piretanide links um 15 % und rechts um 9 %. Sie ist damit statistisch signifikant erhöht.

E. Diskussion

Da gezeigt werden konnte, daß es durch die Gabe von Piretanide an schwangere Ratten zu Ureterveränderungen bei deren Foeten kam, ist zu bedenken, über welchen Wirkungsmechanismus diese Veränderungen zustandekommen.

Nach Crokker (6) kann eine Hypokaliämie zu Nierenmißbildungen führen. Niedrige Kaliumspiegel führen in Organkulturen zu einer ungenügenden Aufzweigung sowie zu einer Dilatation der Ureterknospe und dadurch zu einer mangelhaften Ausdifferenzierung der Niere. Dabei müßte es jedoch bei einem Schaden des glomerulären Apparates zu einer verminderten Diurese kommen. Außerdem ist es unwahrscheinlich, daß es bei Foeten zu einer Hypokaliämie kommt, da die Plazenta den Kaliumbestand der Foeten regulieren kann. Dies wurde nachgewiesen in Versuchen, bei denen durch Hämodialyse der Muttertiere der Serumkaliumspiegel extrem gesenkt wurde (7, 24, 28), ohne daß es zu einer Störung der fetalen Elektrolyte kam.

Wladimiroff (38) zeigte, daß die Gabe des Diuretikums Furosemid zu einer Verstärkung der fetalen Diurese führt. Wie diese zustande kommt, ist nicht endgültig geklärt. Da die Glomeruli früher ausreifen als die Tubuli, ist eine verstärkte Diurese mit einem geringen spezifischen Gewicht während der Fetalzeit und in den ersten Lebensmonaten physiologisch (1, 2, 3, 25).

Es ist daher wahrscheinlich, daß die Gabe von Diuretika zu einer verstärkten Diurese führt (26), ohne daß es zu wesentlichen Elektrolytverschiebungen kommt. Eine Erhöhung des Urinflows in den Ureteren muß bei konstantem Ureterlumen zu einer Druckerhöhung führen. Diese Druckerhöhung kann eine Dilatation des Ureters zur Folge haben. Tanagho (31, 32, 33, 34, 35, 36) schuf bei Schafsfoeten operativ eine Ureterengstelle und fand nierenwärts davon eine Aufweitung des Harnleiters mit Muskelhypertrophie. Osterhage (20) erzeugte bei Schafsfoeten operativ eine Urethralstenose, die zu einer Ureterdilatation und Ureterwandhypertrophie führte. Kiviat (17) gelang der Nachweis einer Hyperplasie des kontralateralen Ureters nach einseitiger Nephrektomie als Folge des kompensatorisch erhöhten Urinflows. Daß eine Diurese mit Piretanide, wie oben beschrieben, keine Ureterdilatation zur Folge hatte, läßt den Schluß zu, daß die Transportkapazität der Ureteren allenfalls leicht überschritten wurde. Dafür spricht auch, daß die Kerndichte bei der Versuchsgruppe höher lag. Hierbei scheint es sich um eine adaptive Hyperplasie der Ureterwandzellen zu handeln. Nicht bestätigt werden konnte das von Mc Laughlin (18) beschriebene linksbetonte Auftreten von Megauretern. Die linken Ureter waren zwar weiter als die rechten, aber sowohl in der Versuchsgruppe als auch in der Kontrollgruppe.

F. Zusammenfassung

Die Überlastung der Transportkapazität der Uretern wird für die Entstehung des kongenitalen Megaureters diskutiert. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Auswirkungen einer intrauterinen verstärkten Diurese bei Ratten untersucht. Muttertieren wurden vom 1. - 20. Schwangerschaftstag 50 mg Piretanide/kg Körpergewicht gegeben. Die Foeten wurden am 21. Schwangerschaftstag durch Sektion entnommen. Morphometrisch wurden die Querschnittsfläche des gesamten Ureters, die Querschnittsfläche des Ureterlumens, die Ureterwanddicke und die Zellkerndichte der Ureterwand bestimmt.

Es zeigte sich weder eine Ureterdilatation noch eine Zunahme der Ureterwandstärke. Die Zellkerndichte der Ureterwand war bei der Versuchsgruppe mit 12 % statistisch signifikant erhöht. Das heißt, daß eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht Piretanide zu einer verstärkten intrauterinen Diurese führte, die noch keine Dilatation, wohl aber eine adaptive Hyperplasie des Ureters auslöste.

G. Literaturverzeichnis

- 1) Alexander, D.P.,
Nixon, D.A.,
Widdas, W.F.,
Wohlzogen, F.X.:
Renal function in the sheep
foetus.
J. Physiol. 140:14 (1958)
- 2) Alexander, D.P.,
Nixon, D.A.,
Widdas, W.F.,
Wohlzogen, F.X.:
Gestational variations in the
composition of the fetal fluids
and fetal urine in sheep.
J. Physiol. 140:1 (1958)
- 3) Alexander, D.P.,
Nixon, D.A.,
Widdas, W.F.,
Wohlzogen, F.X.:
Urine production in the fetal
sheep.
J. Physiol. 130:13 (1955)
- 4) Bischoff, P.:
Zur chirurgischen Behandlung
des kindlichen Megaloureters.
Urol. Int. 6:12 (1958)
- 5) Bischoff, P.:
Operative treatment of
megaureter.
J. Urol. 85:268 (1961)
- 6) Crocker, J.F.S.:
Human embryonic kidneys in
organ culture: abnormalities
of development induced by
decreased potassium.
Science 181:1178 (1973)
- 7) Dancis, J.,
Springer, D.:
Fetal homeostasis in maternal
malnutrition: potassium and
sodium deficiency in rats.
Pediatr. res. 4:345 (1970)
- 8) Hanna, M.K.,
Jeffs, R.D.:
Primary obstructive megaureter
in children.
Urology 6:419 (1975)
- 9) Hanna, M.K.,
Wyatt, J.K.:
Primary obstructive megaureter
in adults.
J. Urol. 113:328 (1975)
- 10) Hanna, M.K.,
Jeffs, R.D.,
Sturgess, J.M.,
Barkin, M.:
Ureteral structure and ultra-
structure.
Part I: The normal human ureter
J. Urol. 116:718 (1976)

- 11) Hanna, M.K.,
Jeffs, R.D.,
Sturgess, J.M.,
Barkin, M.: Ureteral structure and ultra-
structure.
Part II: Congenital ureteropelvic
junction obstruction and primary
obstructive megaureter.
J. Urol. 116:725 (1976)
- 12) Hanna, M.K.,
Jeffs, R.D.,
Sturgess, J.M.,
Barkin, M.: Ureteral structure and ultrastructure.
Part III: The congenitally dilated
ureter (megaureter).
J. Urol. 117:24 (1977)
- 13) Hoffmann, L.: Das Diabetes insipidus Syndrom und
konsekutive Harnwegsveränderungen.
Dtsch. Ges. Wesen 29:463 (1974)
- 14) Hoffmann, L.: Die Bedeutung der Harnwegsveränderungen
beim Diabetes insipidus für den
Urologen.
Z. Urol. Nephrol. 66:889 (1973)
- 15) Hutch, J.A.: Nonobstructive dilatation of the upper
urinary tract.
J. Urol. 71:412 (1954)
- 16) Hutch, J.A.,
Tanagho, E.A.: Etiology of non-occlusive ureteral
dilatations.
J. Urol. 93:177 (1965)
- 17) Kiviat, M.D.,
Ross, R.,
Ansell, J.S.: Smooth muscle regeneration of the
ureter:
electron microscopic and autoradio-
graphic observations.
Am. J. Pathol. 72:403 (1973)
- 18) Mc Laughlin, A.P.,
Pfister, R.C.,
Leadbetter, W.F.,
Salzstein, S.L.,
Kessler, W.O.: The pathophysiology of primary
megaloureter.
J. Urol. 109:805 (1973)
- 19) Merkel, W.,
Bormann, D.,
Mania, D.,
Muschaweck, R.,
Hropot, M.: Piretanide (HOE 118) a new high
ceiling salidiuretic.
Eur. J. Med. Chem.-Chimica Thera-
peutica 11:399 (1976)
- 20) Osterhage, H.R.,
Moormann, J.G.,
Eggers, H.D.: Urodynamic effects of urethral
obstruction.
Animal experiments on fetal lambs.
Urol. Res. 4:178 (1976)
- 21) Pagano, F.,
Passerini, G.: Primary obstructed megaureter.
Br. J. Urol. 49:469 (1977)
- 22) Ramsey, E.W.,
Morrin, P.A.F.,
Bruce, A.W.: Nephrogenic diabetes insipidus
associated with massive hydrone-
phrosis and bladder neck obstruction.
J. Urol. 111:225 (1974)



- 23) Rohr, H.P.: A new system for opto-manual semiautomatic quantitative image analysis.
Microsc. Acta 79:246 (1977)
- 24) Serrano, C.V.,
Talbert, L.M.,
Welt, L.G.: Potassium deficiency in the pregnant dog.
J. Clin. Invest. 43:27 (1964)
- 25) Siegel, S.R.,
Oh, W.: Renal function as a marker of human fetal maturation.
Acta Paediatr. Scand. 65:481 (1976)
- 26) Stein, W.W.,
Halberstadt, E.,
Gerner, R.,
Römer, E.: Beeinflussung der fetalen Nierentätigkeit durch Furosemid.
Arch. F. Gynäkol. 224:114 (1977)
- 27) Stephens, F.D.: Idiopathic dilatations of the urinary tract.
J. Urol. 112:819 (1974)
- 28) Stewart, E.L.,
Welt, L.G.: Protection of the fetus in experimental potassium depletion.
Am. J. Physiol. 200:824 (1961)
- 29) Strohmenger, P.: Zur Nomenklatur des kongenitalen Megaureters.
Urol. Int. 24:344 (1969)
- 30) Svenson, O.,
Mc Mahon, H.E.,
Jaques, W.E.,
Campbell, J.S.: New concept of etiology of megaloureters.
New Engl. J. Med. 246:41 (1952)
- 31) Tanagho, E.A.,
Pugh, R.C.B.: The anatomy and function of the ureterovesical junction.
Br. J. Urol. 35:151 (1963)
- 32) Tanagho, E.A.,
Smith, D.R.,
Guthrie, Th.H.: Pathophysiology of functional ureteral obstruction.
J. Urol. 104:73 (1970)
- 33) Tanagho, E.A.: Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb.
I. Technique.
Invest. Urol. 10:19 (1972)
- 34) Tanagho, E.A.: Surgically induced partial urinary obstruction in the lamb.
II. Urethral obstruction.
Invest. Urol. 10:25 (1972)
- 35) Tanagho, E.A.: Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb.
III. Ureteral obstruction.
Invest. Urol. 10:35 (1972)

- 36) Tanagho, E.A.: Mechanics of ureteral dilatation.
Canad. J. Surg. 15:4 (1972)
- 37) Waldbaum, R.S., The Prune Belly syndrome:
Marshall, V.F.: A diagnostic therapeutic plan.
J. Urol. 103:668 (1970)
- 38) Wladimiroff, J.W.: Effect of frusemide on fetal urine
production.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 82:221
(1975)

H. Lebenslauf

Wolfgang Simon

13.05.1951	geboren in Homberg (Niederrhein)
1957 - 1961	Volksschule
1961 - 1970	Gymnasium
12.06.1970	Abitur in Neukirchen-Vluyn
1971 - 1973	Apothekerpraktikant
16.03.1973	Pharmazeutische Vorprüfung in Düsseldorf
1974 - 1976	Medizinstudium in Freiburg
1976 - 1979	Medizinstudium in Mainz
1979 - 1980	Medizinstudium in Essen
10.11.1980	Approbation als Arzt
seit 1.01.1981	Assistenzarzt in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld

